

The logo for the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a blue, sans-serif font. A red, stylized wave or ribbon graphic is positioned behind the letter 'A', extending from the left and curving under the 'S'.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## **Maladie de Wilson**

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

**PNDS**

[Cliquez ici](#)

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

[Cliquez ici](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# Maladie de Wilson

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Janvier 2008

Ce guide médecin est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service communication

2 avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La-Plaine Cedex  
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>Synthèse du PNDS Maladie de Wilson .....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>9</b>
1.1. Objectif .....	9
1.2. Maladie de Wilson .....	9
1.3. Méthode.....	12
<b>2. Évaluation initiale .....</b>	<b>13</b>
2.1. Objectifs principaux .....	13
2.2. Professionnels impliqués .....	13
2.3. Examen clinique .....	14
2.4. Examens paracliniques .....	15
2.5. Imagerie.....	17
<b>3. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>19</b>
3.1. Objectifs.....	19
3.2. Professionnels impliqués .....	19
3.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie .....	19
3.4. Rôle des associations de patients.....	20
3.5. Traitements pharmacologiques.....	20
<b>4. Traitements médicamenteux non spécifiques.....</b>	<b>24</b>
4.1. Traitement des formes hépatiques.....	24
4.2. Traitement des formes neurologiques.....	24
4.3. Traitement non chirurgicaux.....	24
4.4. Traitements chirurgicaux.....	25
<b>5. Suivi.....</b>	<b>26</b>
5.1. Objectifs.....	26
5.2. Professionnels impliqués .....	26
5.3. Rythme et contenu des consultations .....	26
<b>Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS .....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe 2. Avis auprès d'un Centre de référence maladie de Wilson .....</b>	<b>29</b>
<b>Annexe 3. Liste des aliments riches en cuivre.....</b>	<b>30</b>

<b>Annexe 4. Triéthylènetétramine .....</b>	<b>31</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>33</b>

*Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la Haute Autorité de Santé édite le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la maladie de Wilson. Ce PNDS a été élaboré en partenariat avec le centre de référence labellisé, en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005 – 2008. Ce PNDS est révisé tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an, et est disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).*

## Synthèse du PNDS Maladie de Wilson

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

La maladie de Wilson (MW) ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre : essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne. Cette maladie résulte de mutations du gène *ATP7B* porté par le chromosome 13 ; cette protéine ATP7B assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte.

La prévalence de la maladie varie, en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. La fréquence du portage hétérozygote est évaluée à 1/90. En l'absence d'étude épidémiologique, le nombre de cas de maladie de Wilson est estimé entre 700 et 1 800 en France.

La maladie se révèle chez environ 45 % des patients par des symptômes hépatiques, chez 35 % des patients par des signes neurologiques et chez 10 % des patients par des troubles psychiatriques. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales ou ostéo-articulaires. Chez la femme, l'interrogatoire permet souvent de retrouver comme tout premier symptôme une aménorrhée ou des avortements spontanés répétés. La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 15 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la maladie de Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. Cependant, des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées.

### Évaluation initiale

Le diagnostic des formes neurologiques de maladie de Wilson est en général facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (principalement la diminution de la ceruloplasminémie et l'augmentation de la cuprurie), la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer (dépôt de cuivre péricornéen) quasi constant dans ces formes et sur les anomalies en Imagerie par résonance magnétique (IRM). Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques sans manifestation neurologique où manquent souvent l'anneau de Kayser-Fleischer, voire l'augmentation de la cuprurie des 24 heures. L'analyse moléculaire apporte une contribution importante au diagnostic. Le dosage de cuivre hépatique lors d'une biopsie hépatique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. En cas de difficulté diagnostique, le diagnostic de MW doit être confirmé en lien avec le centre de référence.

### **Prise en charge thérapeutique**

Toute maladie de Wilson relève de l'exonération du ticket modérateur. La prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Wilson est multidisciplinaire, faisant intervenir des spécialités différentes, neurologues, hépatologues, pédiatres en association avec les professions paramédicales (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes).

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une MW et de ses proches. L'information doit porter :

- ▶ sur la MW, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- ▶ sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient ;
- ▶ sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats ;
- ▶ sur l'importance de l'observance thérapeutique à vie ;
- ▶ sur les conseils diététiques (aliments pauvres en cuivre).

### Associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

### Traitements

Le traitement de la maladie de Wilson, initié en concertation avec les centres de référence de la maladie, repose sur l'utilisation soit de chélateurs du cuivre, comme la D-Pénicillamine ou le triéthylènetétramine, éliminant le cuivre dans les urines, soit du zinc qui permet une diminution de l'absorption du cuivre. Toute personne nouvellement diagnostiquée doit être traitée. Le traitement doit impérativement être suivi à vie. Dans les atteintes hépatiques fulminantes ou les cirrhoses décompensées, il est nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique. Dans les formes neurologiques ne répondant pas au traitement médical, la transplantation hépatique est discutée au cas par cas

Un régime alimentaire pauvre en cuivre est associé au traitement médical.

### **Suivi**

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Ce suivi comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les autres organes. Une partie du bilan est spécifique du traitement choisi. Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation :

- Un bilan biologique hépatique et cuprique (cuivre sanguin et urinaire des 24 heures), rythmés par le suivi clinique en consultation ;
- Une consultation spécialisée en moyenne tous les 6 mois ;
- Une échographie hépatique, dont la fréquence dépend de l'atteinte hépatique initiale ;
- La recherche d'anneau de Kayser-Fleischer.

Ce bilan est à réaliser à une fréquence plus élevée en début de traitement ou si l'évolution clinique le nécessite.

#### **Informations utiles**

- PNDIS disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (rubrique ALD).
- Centre de référence : <http://maladiewilson.free.fr>
- Informations générales : <http://www.orphanet.net> (rubrique Maladie de Wilson).
- Associations de patients : <http://abpmaladiewilson.fr>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CPAMTS	Caisse primaire d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MW	Maladie de Wilson
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TDM	Tomodensitométrie
TETA	Triéthylènetétramine

# 1. Introduction

## 1.1. Objectif

L'objectif de ce Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé. Ce PNDS est limité à la maladie de Wilson (MW).

C'est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins<sup>1</sup>, conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de maladie de Wilson.

## 1.2. Maladie de Wilson

### 1.2.1. Définition

La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépato-lenticulaire » est une affection génétique de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne. Cette maladie résulte de mutations du gène *ATP7B* porté par le chromosome 13 ; la protéine ATP7B assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Le diagnostic de maladie de Wilson peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques. Mais, fait rare pour une maladie génétique, il existe un traitement efficace. Toutefois, tout retard diagnostique expose le patient à des atteintes irréversibles. Or, dans les formes neurologiques, un délai moyen de 2 ans persiste encore actuellement entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie.

---

<sup>1</sup> À titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

### 1.2.2. Épidémiologie

La prévalence de la maladie varie, en fonction des ethnies, de 12 à 25 cas par million d'habitants. La fréquence du portage hétérozygote est évaluée à 1/90. En l'absence d'étude épidémiologique, le nombre de cas de maladie de Wilson est estimé entre 700 et 1 800 en France. L'incidence de la MW dans la population française n'est pas connue.

### 1.2.3. Physiopathologie

Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau gastrique et intestinal (portion proximale). Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur ATP7A ou ATPase Menkes. Il est acheminé vers le foie *via* le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faibles poids moléculaires. Dans le foie, le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur l'ATP7B. Ce transporteur ATP7B a été mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein. La quantité de cuivre intrahépatique régule la localisation intracellulaire de l'ATP7B. L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyperphosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile. Le déficit fonctionnel en ATP7B caractérise la maladie de Wilson, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile. Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à la métallothionéine (protéine de stockage), et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine. La surcharge du cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extrahépatiques. (*figure 1*)

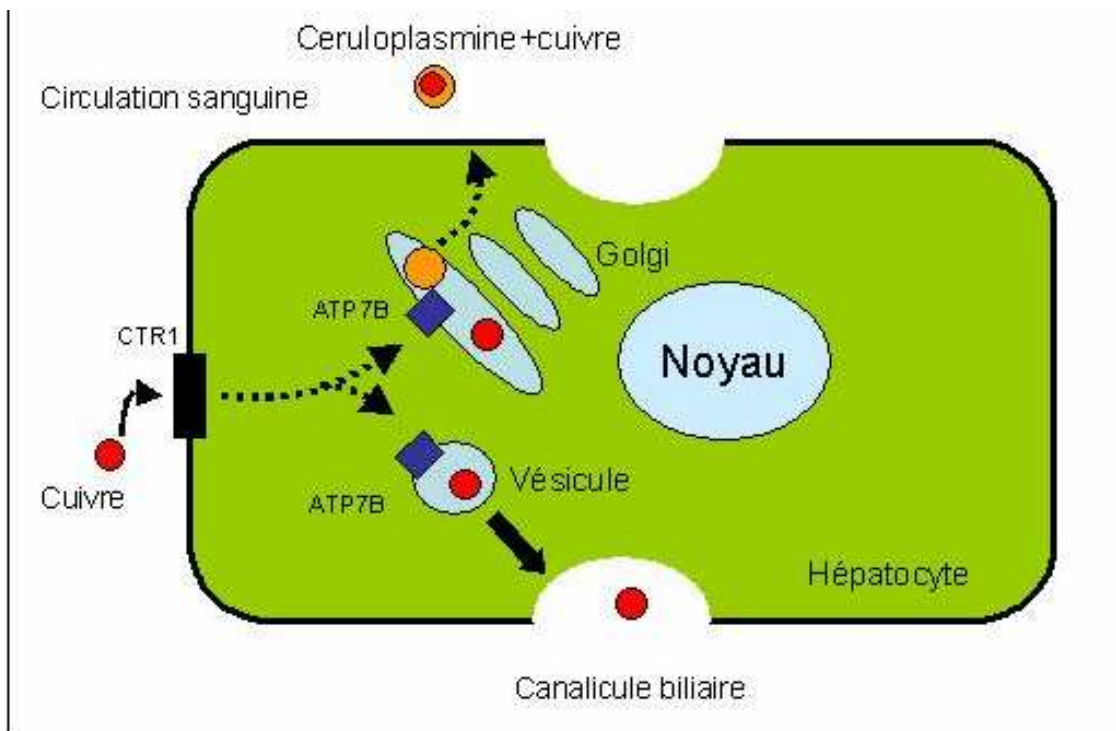


figure 1. Métabolisme du cuivre : Physiopathologie.

Source : Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408. Copyright Elsevier 2007

### 1.2.4. Classification

On distingue 3 formes de la maladie :

- une forme présymptomatique, découverte lors d'un examen de routine ou lors d'une enquête familiale ;
- une forme hépatique ;
- des manifestations extrahépatiques au premier rang desquelles on trouve la forme neurologique.

### 1.2.5. Évolution et pronostic

#### 1.2.5.1. Évolution

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3 ans.

La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, à un âge moyen de 15 ans. Les formes neurologiques se révèlent en moyenne vers 20 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes de la maladie de Wilson apparaissent entre 5 et 35 ans. Cependant, des formes hépatiques révélées à 67 ans et des formes neurologiques à 55 ans ont été rapportées. La variabilité phénotypique est importante. Dans une même famille, la maladie est révélée par des symptômes hépatiques pour certains, par des symptômes neuropsychiatriques pour d'autres.

#### 1.2.5.2. *Pronostic*

Le pronostic est excellent lorsque le traitement est débuté chez les patients présymptomatiques ou lorsque le diagnostic est posé précocément.

L'évolution spontanée en l'absence de traitement est toujours fatale. Aucun facteur prédictif n'est identifié à l'heure actuelle.

L'évolution sous traitement des formes symptomatiques est favorable dans la majorité des cas, et variable d'un individu à un autre.

L'hépatite fulminante, dont l'évolution est fatale, nécessite une transplantation hépatique en urgence.

#### 1.2.6. **Traitements**

Les traitements spécifiques de la maladie de Wilson sont les chélateurs du cuivre et le zinc. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible pour améliorer le pronostic de la maladie. Ce traitement repose habituellement sur du zinc en cas de forme présymptomatique, et sur des chélateurs (D-Pénicillamine ou triéthylènetétramine) en cas de forme symptomatique. Toutefois, cette pratique n'est étayée par aucune étude scientifique probante.

La transplantation hépatique est réservée aux hépatites fulminantes, et aux cirrhoses à un stade terminal. Dans les formes neurologiques sévères qui ne répondent pas au traitement médical, la décision de transplantation hépatique est discutée au cas par cas.

### 1.3. **Méthode**

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare », publiée par la HAS (mars 2006).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (*Annexe 1*). Une liste des actes et prescriptions a été définie à partir du PNDS, et en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100 % des soins proposés par les différents organismes d'Assurance maladie.

## 2. Évaluation initiale

### 2.1. Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic ;
- Évaluer l'atteinte hépatique initiale ;
- Rechercher une atteinte extrahépatique (en particulier neurologique) ;
- Guider le choix du traitement médical ;
- Réaliser un dépistage familial.

### 2.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient atteint de la MW est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- le Centre national de référence pour la maladie de Wilson (*Annexe 2*) ;
- les centres compétents pour la maladie de Wilson ;
- les centres de références des maladies héréditaires du métabolisme ;
- les spécialistes les plus souvent impliqués : hépatologues, neurologues, pédiatres, internistes, ophtalmologistes, radiologues (imagerie cérébrale et/ou hépatique) ;
- le médecin traitant ;
- tout autre spécialiste, dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, ergothérapeutes et tout autre personnel paramédical impliqué dans l'évaluation initiale du patient.

Le diagnostic de la maladie de Wilson repose sur un faisceau d'arguments incluant en fonction du contexte clinique :

- l'examen clinique ;
- la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer ;
- des anomalies biologiques : diminution de la céruléoplasminémie et augmentation du cuivre urinaire sur 24 h ;
- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ;
- la biopsie hépatique avec dosage du cuivre hépatique ;
- L'analyse moléculaire.

En cas de difficulté diagnostique, le diagnostic de MW doit être posé en concertation avec le centre de référence.

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

## 2.3. Examen clinique

### ► Formes hépatiques

Une hépatopathie asymptomatique peut être découverte fortuitement à l'occasion d'un examen biologique ou radiologique de routine.

L'atteinte hépatique peut prendre la forme d'une hépatite aiguë, d'une hépatite chronique, d'une cirrhose compensée ou décompensée.

### ► Formes neurologiques

Les premiers symptômes des formes neurologiques apparaissent généralement progressivement. Il s'agit d'anomalies de la mimique, de modifications de l'écriture, d'une dysarthrie, de troubles de la marche, d'un tremblement, d'une maladresse inhabituelle ou d'une baisse du rendement scolaire. Un début brutal, voire pseudo-vasculaire est rare.

Au cours de l'évolution de la maladie on peut observer isolément ou en association :

- Un syndrome dystonique généralisé ou focal (dont fait partie le *facies sardonique*) et des mouvements choréo-athétosiques ;
- Un syndrome ataxique associé à un tremblement postural et intentionnel (tremblement en battement d'aile) ;
- Un syndrome parkinsonien avec hypertonie essentiellement axiale, dont l'importance peut engendrer une dépendance pour les actes de la vie quotidienne.

La dysarthrie est quasi constante et les troubles de la déglutition fréquents. Les crises d'épilepsie peuvent exceptionnellement révéler la maladie. Les modifications du caractère et du comportement sont souvent banalisées à l'adolescence, ce qui retarde le diagnostic : syndrome frontal dominant la sémiologie, manifestations neuropsychiatriques qui peuvent être le mode d'entrée dans la maladie : syndrome dépressif, hallucinations, voire psychose.

### ► Autres manifestations

L'anneau péricornéen de Kayser-Fleischer est objectivé par un examen oculaire à la lampe à fente. Il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de Descemet. Il constitue un élément fondamental du diagnostic. Cet examen a une bonne sensibilité puisqu'il est presque toujours présent dans les formes neurologiques (plus de 95 % des patients), et dans 52 % des atteintes hépatiques. La détection de cet anneau nécessite un ophtalmologiste expérimenté.

La maladie peut également comporter des manifestations hématologiques (hémolyse), rénales (lithiases, tubulopathies), ostéo-articulaires (ostéomalacie, ostéoporose, arthropathie) et cardiaques (cardiomyopathie, troubles du rythme et dysautonomie).

Ces manifestations peuvent être de découverte fortuite et révéler la maladie.

## **2.4. Examens paracliniques**

### **2.4.1. Biologie**

#### **► Exploration des anomalies du bilan hépatique**

Il comprend le dosage :

- Des transaminases (ASAT et ALAT) pour mettre en évidence une cytolyse ;
- Des Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée pour évaluer la cholestase ;
- Du facteur V et du taux de prothrombine pour estimer l'insuffisance hépatocellulaire.

Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique.

#### **► Hémogramme**

L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie : anémie (en particulier hémolytique), leucopénie et thrombopénie (hypersplénisme).

### **2.4.3. Recherche d'une hémolyse**

- Numération des réticulocytes.
- Taux d'haptoglobine plasmatique.

### **2.4.4. Dosage de la céruloplasmine sanguine**

La céruloplasminémie est diminuée chez 90 % des patients (inférieure à 0,1 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l). Une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic.

La céruloplasminémie peut être augmentée chez la femme atteinte de MW en cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Elle est diminuée chez l'enfant de moins d'un an. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie.

### 2.4.5. Dosages du cuivre

Le bilan cuprique doit être réalisé dans un laboratoire qualifié.

- dosage du cuivre sanguin :

Le cuivre sérique est fixé à 92 p. 100 à la céruloplasmine (holocéruloplasmine). Seul le dosage de la cuprémie totale est disponible. Elle est en général basse, mais non effondrée du fait de l'augmentation de la fraction non céruloplasminique du cuivre plasmatique ou cuivre libre (cuprémie inférieure à 10  $\mu\text{mol/l}$  pour une normale entre 13 et 22  $\mu\text{mol/l}$ ). La cuprémie libre peut être calculée par la différence entre le cuivre total et le cuivre fixé à la céruloplasmine. (cuprémie libre = Cuivre total - 0,3 (CeruloP/100)). Ce calcul qui reste approximatif est surtout utilisé pour le suivi de la maladie sous traitement. En cas d'hémolyse intravasculaire, l'hypercuprémie est habituelle.

- dosage du cuivre urinaire des 24 heures :

Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures est crucial pour le diagnostic. L'hypercuprurie est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,5  $\mu\text{mol}$  ou 100  $\mu\text{g}$  par 24 heures (normale inférieure à 0,8  $\mu\text{mol}$  ou 50  $\mu\text{g}$  par 24 heures). Dans certaines formes hépatiques, la cuprurie peut être normale ; un test de provocation à la D-Pénicillamine est alors nécessaire. La cuprurie peut être élevée dans d'autres maladies de stockage du cuivre et lors d'une protéinurie sévère.

- dosage pondéral du cuivre intrahépatique

La biopsie hépatique est à envisager au cas par cas. Le dosage pondéral du cuivre est indiqué dans certaines formes hépatiques, lorsque le bilan cuprique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Chez les patients non traités, le seuil de positivité est au-delà de 4  $\mu\text{moles}$  ou 250  $\mu\text{g}$  par gramme de tissu sec, mais un taux normal n'exclut pas le diagnostic.

L'étude histologique hépatique peut apporter des arguments en faveur de la maladie, et participe à l'évaluation du retentissement de la maladie (stade de fibrose, cirrhose).

### 2.4.6. Analyse moléculaire

Deux stratégies d'étude moléculaire sont utilisées dans la maladie de Wilson :

- l'analyse de liaison est une analyse indirecte systématiquement proposée à la fratrie du patient pour pouvoir dépister la maladie à un stade présymptomatique ; Elle ne peut être réalisée que dans une famille nucléaire (parents, enfants) dans laquelle il existe un individu atteint de la maladie de Wilson ;
- l'analyse directe consiste en la recherche de mutations causales dans le gène codant pour l'ATP7B sur le chromosome 13. Cette analyse directe est rendue difficile par le nombre de mutations et leur diversité ; plus de 320 mutations associées à la transmission de la maladie de Wilson et 80 polymorphismes ont été mis en évidence. Toutes les

mutations ne sont pas identifiées, et la négativité de l'analyse génétique directe n'élimine pas le diagnostic.

## 2.5. Imagerie

### 2.5.1. Imagerie cérébrale

- L'IRM cérébrale (séquences T1, T2 et FLAIR) ;
- C'est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques. Tous les patients avec des symptômes neurologiques et certains patients asymptomatiques, ou ayant une forme hépatique de la maladie, ont des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral. L'atteinte concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, le noyau dentelé, et la substance noire. Cette atteinte est habituellement symétrique. L'aspect en « face de panda géant » a été décrit pour l'atteinte mésencéphalique. Les lésions apparaissent le plus souvent en hyposignal T1 plus ou moins marqué et en hypersignal T2 généralement franc. Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente.
- Le scanner cérébral

Le scanner cérébral peut montrer une atrophie cortico-sous-corticale et des zones d'hypodensité dans les noyaux gris centraux.

Actuellement, l'IRM cérébrale est recommandée en première intention. Le scanner est réservé aux contre-indications de l'IRM.

### 2.5.2. Échographie hépatique

Elle apporte des arguments en faveur d'une hépatopathie chronique (contours irréguliers, dysmorphie hépatique, hétérogénéité d'échogénicité du parenchyme), et peut montrer des signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, reperméabilisation de la veine ombilicale, hypersplénisme).

L'échographie est l'examen d'imagerie de référence dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire (le plus souvent nodule hypoéchogène).

### 2.5.3. Fibroscopie œsophagienne

La fibroscopie œso-gastro-duodénale permet de détecter des signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes, gastrique, gastropathie d'hypertension portale) et d'apprécier leur sévérité (grade 1 à 3 des varices œsophagiennes, présence de signes rouges).

## 2.6. Dépistage familial

- Un dépistage doit être systématiquement proposé à la fratrie du patient afin de diagnostiquer et traiter les formes présymptomatiques de la maladie de Wilson. Ce dépistage comprend une céruloplasminémie, une cuprémie, une cuprurie des 24 heures et une analyse moléculaire (diagnostic familial).
- Il n'est pas recommandé de réaliser une analyse moléculaire chez le conjoint du patient, en l'absence de consanguinité.
- Le risque d'avoir la maladie de Wilson pour l'enfant d'une patiente ou d'un patient est très faible si le conjoint n'a pas de lien de consanguinité. Un dépistage biologique comprenant une céruloplasminémie, une cuprémie et une cuprurie des 24 heures sera réalisé après l'âge de trois ans pour le diagnostic des formes présymptomatiques.

## 3. Prise en charge thérapeutique

### 3.1. Objectifs

- Traiter précocement, après identification, les patients présymptomatiques, pour éviter les complications liées à la maladie de Wilson ;
- Choisir le traitement spécifique en fonction des formes cliniques ;
- Définir la dose nécessaire ;
- Poser les indications des traitements complémentaires non spécifiques.

### 3.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence.

Les professionnels impliqués dans le traitement sont identiques à ceux de l'évaluation initiale.

### 3.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

Elle passe par la prise en compte de la personne dans la globalité en prenant en compte ses projets personnels, son vécu de la maladie, et ses savoirs.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une MW et de ses proches.

L'information doit porter :

- sur la MW, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient ;
- sur l'importance majeure de l'observance et les risques d'aggravation éventuellement irréversible de la maladie à l'occasion d'une rupture thérapeutique ;
- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats ;

- au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre (*Annexe 3*). La prise d'alcool est déconseillée en raison de son hépatotoxicité.

### 3.4. Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

### 3.5. Traitements pharmacologiques

*Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.*

*Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son Autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.*

#### 3.5.1. Traitements pharmacologiques spécifiques

##### ► Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et triéthylènetétramine)

- La D-Pénicillamine (Trolovol®)

La D-Pénicillamine (Trolovol®) est le traitement de référence. La D-Pénicillamine se combine au cuivre ionique pour former un complexe non toxique éliminé par voie rénale. Elle induit également la synthèse de métallothionéines, protéines fixant le cuivre. Biologiquement, la D-Pénicillamine entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une diminution du cuivre sérique libre. Son efficacité est jugée par la mesure de la cuprurie des 24 heures qui peut atteindre initialement des chiffres très élevés, dépassant 10 µMoles par 24 heures. La dose usuelle peut atteindre 1 500 à 1 800 mg/j. Chez l'enfant la dose habituelle est de 750 à 900 mg/j.

Les effets secondaires sont :

- à court terme :
  - Troubles digestifs : anorexie, nausées, diminution du goût.
  - Réactions allergiques : rash cutané, fièvre, habituellement transitoires et réversibles sous antihistaminique ou corticothérapie.
  - Leucopénie, thrombopénie, nécessitant le plus souvent l'arrêt du traitement.

- ▶ à moyen terme :
  - Glomérulopathies extramembraneuses avec dépôts d'immuns complexes (syndrome néphrotique ou protéinurie isolée) constamment réversibles à l'arrêt du traitement.
  - Affections auto-immunes : lupus induit, et plus rarement dermatopolymyosite, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de Gougerot-Sjögren.
- ▶ à long terme :
  - lésions cutanées bénignes (peau sèche et plissée, *elastis perforans serpiginosa, cutis elastica*).
  - Lésions muqueuses (aphtose buccale).

Il est proposé d'associer à la D-Pénicillamine, de la vitamine B6 (Pyridoxine) (**non remboursée par la législation**) à la dose quotidienne de 25 à 50 mg.

- Le triéthylènetétramine (Trientine®)

Autre chélateur de cuivre, ***l'autorisation temporaire d'utilisation*** de la trientine est limitée au cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine. La dose habituelle de dichlorhydrate de TETA est de 1 500 mg/j chez l'adulte (*Annexe 4*). Chez l'enfant, la dose est comprise entre 750 et 900 mg/j. Le triéthylènetétramine (TETA), faiblement absorbé par le tube digestif, chélate le cuivre dans l'intestin. Il est également excrété dans l'urine, lié aux métaux qu'il chélate : cuivre, zinc et fer. L'efficacité du traitement est jugée sur l'élévation de la cuprurie des 24 heures (plus modeste que sous D-Pénicillamine) et sur la diminution du taux calculé de la cuprémie libre (calculée).

Les effets secondaires sont plus rares et moins bien documentés qu'avec la D-Pénicillamine : anémie sidérolastique réversible par chélation du fer, voire lupus induit.

### ▶ Le zinc

Le zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale, qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et accroît son excrétion fécale. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang. Le sel de zinc utilisé est l'acétate de zinc (Wilzin®) à la dose de 150 mg/j chez l'adulte, 25 mg 2 fois par jour chez l'enfant de moins de 6 ans, 25 mg 3 fois par jour entre 6 et 16 ans pour un poids inférieur à 57 kg, et 50 mg 3 fois par jour si le poids est supérieur à 57 kg ou après 16 ans. Le suivi biologique est effectué sur la cuprurie des 24 heures et la cuprémie libre (calculée). Les effets secondaires sont mineurs et principalement gastro-intestinaux (nausées en début de traitement).

### 3.5.2. Indications thérapeutiques

Tous les patients doivent avoir **un traitement spécifique**. Le traitement doit impérativement être suivi à vie.

Le traitement doit être instauré après avis du centre de référence.

À l'instauration du traitement, le principal risque est l'installation ou l'aggravation des troubles neurologiques et/ou hépatiques, observée avec la D-Pénicillamine, le TETA ou le zinc.

Cette aggravation peut en partie être prévenue par une augmentation très progressive des doses. Pour la D-Pénicillamine, il est conseillé de commencer par une dose de 150 mg/j, et d'augmenter les doses sur quelques semaines jusqu'à 1 500 à 1 800 mg/jour. Chez l'enfant, la D-Pénicillamine est débutée à 150 mg/j, puis augmentée de 150 mg par semaine pour atteindre 750 à 900 mg/j. Pour le dichlorhydrate de TETA, la progression des doses est similaire. Pour le zinc, des paliers hebdomadaires de 50 mg sont réalisés pour atteindre la dose de 150 mg/jour. Chez l'enfant, ces paliers sont de 25 mg par semaine.

Les données de la littérature ne permettent pas de trancher en faveur de l'utilisation première du zinc ou des chélateurs. Pour les 2 types de traitement, ont été rapportés des échecs ou des aggravations neurologiques initiales. Il existe un consensus pour traiter les formes présymptomatiques ou paucisymptomatiques par le zinc, et les formes symptomatiques par un chélateur du cuivre. Toutefois, cette pratique n'est étayée par aucune étude scientifique probante.

**Pendant la grossesse**, il est indispensable de poursuivre le traitement, tout arrêt pouvant conduire à une aggravation rapide ou à une réapparition des symptômes. La grossesse doit donc être au mieux envisagée dans une période de stabilité. Les doses peuvent être éventuellement réduites sous contrôle de la cuprurie des 24 heures (environ 600 à 900 mg par jour pour les chélateurs du cuivre ; pour le Wilzin®, 75 mg par jour si la cuprurie est inférieure à 100 µg par 24 heures, et 150mg par jour si elle est supérieure à 100 µg par 24 heures). Il n'y a pas de données dans la littérature concernant les risques de l'allaitement sous traitement.

**L'amélioration clinique** est en général lente. Elle est retardée d'au moins 3 à 6 mois après le début du traitement.

**Le traitement d'entretien** doit être poursuivi à vie. Après plusieurs années de traitement, chez un patient stabilisé, un traitement initial par chélateur peut être remplacé par du zinc en raison d'une meilleure tolérance. Une réaggravation clinique et biologique doit toujours faire envisager une mauvaise compliance au traitement. L'aggravation observée lors d'une

interruption de traitement est parfois irréversible malgré la reprise de celui-ci.

## 4. Traitements médicamenteux non spécifiques

### 4.1. Traitement des formes hépatiques

- Traitement préventif des complications hémorragiques de l'hypertension portale : bêtabloquants (propranolol) ;
- Régime hyposodé et diurétiques si œdème ou ascite ;
- Vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A (**non remboursée par la législation**) et l'hépatite B ;
- Mesures préventives contre l'infection par le virus de l'hépatite C.

### 4.2. Traitement des formes neurologiques

- Traitement de la dystonie :
  - anticholinergiques, benzodiazépines (**utilisation hors AMM**) ;
  - injections de toxine botulique. L'injection intramusculaire de toxine botulique permet de diminuer une contraction musculaire inadaptée et parfois douloureuse gênant la posture ou la réalisation d'un mouvement. Ces injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois en fonction de l'efficacité clinique. Ce traitement doit être associé à une prise en charge par un kinésithérapeute.
- Traitement du tremblement : bêta-bloquant (**utilisation hors AMM**) ;
- Traitement de la spasticité : baclofène ;
- Traitement d'un syndrome dépressif : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques ;
- Traitement de troubles psychotiques : neuroleptique atypique de préférence (risque de majoration des signes parkinsoniens), en particulier la clozapine (**utilisation hors AMM**) sous surveillance hématologique ;
- Traitement antiépileptique en cas d'épilepsie symptomatique.

### 4.3. Traitement non chirurgicaux

S'associent aux traitements médicamenteux :

- La rééducation motrice adaptée faisant appel aux techniques de rééducation de la maladie de Parkinson et des dystonies ;
- L'orthophonie, pour rééduquer la dysarthrie, les troubles de la déglutition les troubles attentionnels ;
- L'ergothérapie pour aménager la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule).

La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux adaptés (cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles de jour

et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas antiescarre, lit médicalisé, matériel d'aspiration, sonde nasogastrique ou de gastrostomie en l'absence d'hypertension portale) moyens d'aide à la communication (ex : synthétiseur vocal), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

Des aménagements de la scolarité des patients, grâce à un projet d'accueil individualisé pour un projet personnel de scolarisation avec éventuellement un emploi vie scolaire est parfois nécessaire.

#### **4.4. Traitements chirurgicaux**

##### **► Transplantation hépatique**

C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou résistantes au traitement médical. Elle peut être précédée, en particulier dans les formes fulminantes, de séances d'épuration hépatique dans l'attente du greffon.

La transplantation hépatique a également été proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux. Cette indication est actuellement à discuter au cas par cas, en étroite collaboration avec les centres de référence devant le peu de cas décrits dans la littérature. La transplantation hépatique améliore significativement les formes neurologiques, mais le taux de survie est moins élevé que dans les indications hépatiques.

##### **► Traitement orthopédique**

Des interventions orthopédiques peuvent être envisagées en cas de déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques.

##### **► Traitement endoscopique de l'hypertension portale**

Le traitement endoscopique de l'hypertension portale (ligature ou sclérose de varices œsophagiennes et/ou gastriques) est envisagé en cas de complication hémorragique. Ce traitement peut être aussi envisagé en prophylaxie associé à la prise de bêtabloquants.

##### **► Dispositifs médicaux et éléments de compensation de déficiences**

En fonction du degré de handicap.

## 5. Suivi

### 5.1. Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial ;
- Confirmer l'efficacité thérapeutique et adapter le traitement ;
- Vérifier la bonne tolérance et l'observance thérapeutique.

### 5.2. Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans le suivi sont :

- Le médecin du centre de référence et/ou le médecin spécialiste prenant en charge le patient assurent le suivi ;
- Les autres spécialités (cf. //2) n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus-cités.

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Médecin traitant ;
- Centre de référence et de compétence ;
- Consultations spécialisées : kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, ergothérapeutes et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge du patient.

### 5.3. Rythme et contenu des consultations

#### 5.3.1. Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

De manière générale, la fréquence de l'examen clinique est :

- tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement ;
- tous les 3 mois la première année ;
- tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.

Une consultation aura également lieu à chaque changement de dose ou lors d'une modification clinique ou biologique.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer sera répété tous les ans.

#### 5.3.2. Examens paracliniques

Un suivi régulier est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Ce suivi comprend une partie commune à tous les patients pour évaluer les répercussions de la maladie sur le foie et les

autres organes. Une partie du bilan est spécifique du traitement choisi. Tant que la maladie n'est pas stabilisée, le rythme des examens paracliniques est très variable et dépend de la sévérité de la présentation.

Les modalités de suivi sont discutées avec le centre de référence.

## ► **Biologie**

Le bilan biologique de suivi dépend du traitement médical choisi et de la forme clinique :

- Chélateurs du cuivre ;
- ▶ Hémogramme,
- ▶ Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- ▶ Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V,
- ▶ Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- ▶ Alpha-Fœtoprotéine,
- ▶ Protéinurie des 24 heures,
- ▶ Anticorps antinucléaires.
- Zinc ;
- ▶ Hémogramme,
- ▶ Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- ▶ Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V,
- ▶ Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- ▶ Alpha-Fœtoprotéine,
- ▶ Amylasémie,
- ▶ Bilan lipidique,
- ▶ Zincémie,
- ▶ Zincurie des 24 heures.

## ► **Imagerie**

- Échographie hépatique tous les 6 mois en cas de cirrhose, ou en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée), afin de détecter précocement une tumeur maligne du foie, telle que le carcinome hépatocellulaire ; le diagnostic est éventuellement affirmé par la pratique d'un scanner avec injection et/ou d'une IRM avec injection de Gadolinium. L'échographie est couplée au dosage de l'alpha-fœtoprotéine pour le dépistage de carcinome hépatocellulaire.
- IRM cérébrale à un an du début de traitement et à répéter en fonction de l'évolution clinique.

## Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Jean-Marc TROCELLO, Centre de référence maladie de Wilson, hôpital Lariboisière en liaison avec le Docteur Emmanuel CORBILLON, chef de projet au Service affections de longue durée et accords conventionnels, et réalisé avec les participants suivants :

### Groupe de rédaction

Dr Frédéric BOURDAIN, neurologue, hôpital Foch, Suresnes  
Dr Rodolphe SOBESKI, hépatologue, hôpital Paul-Brousse, Villejuif  
Dr Jing XIE-BRUSTOLIN, neurologue, hôpital neurologique, Lyon

### Groupe de lecture

Pr France WOIMANT, neurologue hôpital Lariboisière, Paris  
Dr Dominique DEBRAY, hépato-pédiatre, hôpital Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre  
Pr Emmanuel BROUSSE, neurologue, Lyon  
Dr Mélissa TIR, neurologue, Lille  
Dr Wassilios MEISSNER, neurologue, hôpital Pellegrin, Bordeaux  
Pr Alain LACHAUX, hépato-pédiatre, hospices civils de Lyon  
Dr Philippe CHAPUIS, biologiste, hôpital Lariboisière, Paris  
Pr Michel HAGUENEAU, neurologue, Association de patients Bernard Pépin, maladie de Wilson

### Groupe de travail

Dr Jean-Marc TROCELLO, neurologue, hôpital Lariboisière, Paris  
Pr France WOIMANT, neurologue, hôpital Lariboisière, Paris  
Dr Jean-Philippe DELABROUSSE-MAYOUX, neurologue libéral, Bergerac  
Pr François FEILLET, pédiatre, CHU Brabois, Nancy  
Dr Jean-Charles Duclos VALLÉE, hépatologue, hôpital Paul-Brousse, Villejuif  
M. Serge RENAUD, Association de patients Bernard Pépin, maladie de Wilson  
Dr Francis GASPARI, médecin conseil, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés  
Dr Laurence LADRIÈRE, médecin conseil, Régime social des indépendants

## Annexe 2. Avis auprès d'un Centre de référence maladie de Wilson

**coordination :**

Hôpital Lariboisière – Paris  
Dr France WOIMANT  
Tél. : 01 49 95 65 27

**Les équipes :**

Neurologie adulte  
Hôpital Lariboisière – Paris  
Pr France WOIMANT  
Tél. : 01 49 95 65 27

Hépatologie pédiatrique  
Hôpital Bicêtre – Le Kremlin-Bicêtre  
Pr Dominique DEBRAY  
Tél. : 01 45 21 37 90

Hépatologie pédiatrique  
Hospices civils de Lyon  
Pr Alain LACHAUX  
Tél. : 04 72 11 96 41

Hépatologie adulte  
Hôpital Paul-Brousse – Villejuif  
Dr Jean-Charles DUCLOS-VALLÉE  
Tél. : 01 45 59 32 55

## **Annexe 3. Liste des aliments riches en cuivre**

Au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre :

- le chocolat noir ;
- les fruits secs (noix, noisettes, amandes) ;
- les abats (en particulier le foie) ;
- les coquillages et crustacés.

## Annexe 4. Triéthylènetétramine

Triéthylènetétramine (TETA)

	<b>Triéthylènetétramine Trientine 150 mg</b>	<b>Trientine 300 mg</b>
<b>Sel</b>	Tétrachlorhydrate	Dichlorhydrate
<b>Délivrance</b>	Pharmacie Hospitalière	Pharmacie hospitalière
<b>Statut</b>	Préparation hospitalière	ATU nominative
<b>Conservation</b>	Température < à 25 °C	Frigo (+ 4 °C)
<b>Conditionnement</b>	Par 20	Par 100
<b>Teneur en base</b>	75 mg	200 mg
<b>Forme</b>	gélules	gélules
<b>Couleur</b>	Blanc	Blanc
<b>Taille de la gélule</b>	2 X 0,5 cm	2 X 0,5 cm

## Correspondance des doses

<b>Triéthylènetétramine 150</b>	<b>Trientine 300</b>
2 gélules = 150*	1 gélule = 200*
3 gélules = 225*	
4 gélules = 300*	2 gélules = 400*
5 gélules = 375*	
6 gélules = 450*	
7 gélules = 525*	3 gélules = 600*
8 gélules = 600*	
9 gélules = 675*	
10 gélules = 750*	4 gélules = 800*
11 gélules = 825*	
12 gélules = 900*	5 gélules = 1000*

\* En mg de triéthylènetétramine base

## RÉFÉRENCES

- Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005;41(3):668-70.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
- American Association for the Study of Liver Diseases, Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37(6):1475-92.
- Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P, *et al.* Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998;51:863-5.
- Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, *et al.* Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60-3.
- Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(9):1473-7.
- Brewer GJ. Behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:262-74.
- Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. La maladie de Wilson : aspects clinicobiologiques. *Ann Biol Clin* 2005;63(5):457-66.
- Deguchi K, Sasaki I, Touge T, Tsukaguchi M, Ikeda K, Shimamura M, *et al.* Improvement of cardiovascular autonomic dysfunction following anti-copper therapy in Wilson's disease. *J Neurol* 2005;252:495-7.
- Deguti MM, Genschel J, Cancado ELR, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, *et al.* Wilson disease: novel mutations in the *ATP7B* gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mutat* 2004;23(4):398.
- Favrole P, Chabriat H, Guichard JP, Woimant F. Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology* 2006;66:384-9.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23(3):139-42.
- Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, *et al.* Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007;132(4):1294-8.

- Figus A, Angius A, Loudianos G, Bertini C, Dessì V, Loi A, *et al.* Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1318-24.
- Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125(6):1868-77.
- Haute Autorité de Santé. Dosage du cuivre urinaire. Service évaluation des actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Hermann W, Eggers B, Wagner A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *J Neurol* 2002;249:1733-4.
- Iwadata H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, *et al.* Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* 2004;43(11):1042-5.
- Lutsenko S, Tsivkovskii R, Walker JM. Functional properties of the human copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) and regulation by metallochaperone Atox1. *Ann N Y Acad Sci* 2003;986:204-11.
- Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançado E, Azevedo RS, Scaff M, *et al.* Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord* 2006;21(12):2192-6.
- Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, del Gaudio M, *et al.* Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11(9):1056-63.
- Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20.
- Nanji MS, van Nguyen TT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, *et al.* Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 2007;60(6):1423-9.
- Pendlebury ST, Rothwell PM, Dalton A, Burton EA. Strokelike presentation of Wilson disease with homozygosity for a novel T766R mutation. *Neurology* 2004;63:1982-3.
- Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Swamy HS. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):907-9.

Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmüller T, Bechstein WO, *et al.* Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997;11(3):217-24.

Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, *et al.* Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (*ATP7B*): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997;61:317-28.

Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000;57:384-6.

Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, *et al.* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.

Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *Q J Med* 2003;96:657-62.

Woimant F, Chaine P, Favrole P, Mikol J, Chappuis P. La maladie de Wilson. *Rev Neurol* 2006;162(6-7):773-81.





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS  
AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# **Maladie de Wilson**

**Protocole National de Diagnostic et de Soins**

**Janvier 2008**

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service communication

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

1.	Avertissement.....	2
2.	Critères médicaux actuels d'admission ( <i>Critères 2002</i> ).....	2
3.	Liste des actes et prestations.....	4
3.1	Actes médicaux et paramédicaux.....	4
3.2	Biologie.....	6
3.3	Actes techniques.....	7
3.4	Traitements pharmacologiques.....	8
3.5	Actes techniques.....	9

### Mise à jour des PNDS/ALD

*Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la maladie de Wilson a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005 – 2008.*

*Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la Liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an, et est disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).*

## 1. Avertissement

La loi n°2004-810 du 13 août 2004, relative à l'Assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R. 161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L. 322-3 du Code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et, l'article L. 324-1 du même code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin traitant et le médecin conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L. 324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut-être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L. 322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation. La liste des actes et prestations qui suit pour la maladie de Wilson cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, en sachant que certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'hospitalisation peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

## 2. Critères médicaux actuels d'admission (Critères 2002)

Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

### Définition

Il s'agit de maladies héréditaires monogéniques, le plus souvent transmises sur le mode mendélien récessif autosomique ou lié à l'X, plus rarement sur le mode dominant. Certaines maladies mitochondriales ont une hérédité maternelle. Quelques affections sont sporadiques.

Cette définition exclut les maladies métaboliques non héréditaires (notamment la maladie cœliaque) et les maladies métaboliques à hérédité

polygénique, notamment les hyperlipoprotéinémies et les hyperuricémies de cause non monogénique.

Les maladies métaboliques héréditaires qui entrent dans cette liste sont très nombreuses, mais toutes exceptionnelles. Leur liste ne peut être exhaustive et doit donc être revue chaque année en fonction des progrès médicaux.

Les principales d'entre elles concernent actuellement :

1. Le métabolisme des protides : hyperammoniémies par déficit du cycle de l'urée, déficits enzymatiques portant sur le métabolisme des acides aminés (principalement phénylalanine, tyrosine, méthionine, acides aminés ramifiés, lysine, histidine, tryptophane et glycine à l'origine d'aminopathies et d'aciduries organiques).
2. Le métabolisme des lipides : hyperlipoprotéinémies héréditaires monogéniques sévères de l'enfance et de l'adolescence, déficits de l'oxydation des acides gras, notamment le déficit systémique en carnitine, déficits de la cétogénèse et de la cétolyse, anomalies héréditaires des peroxysomes (exemple : maladie de Refsum).
3. Le métabolisme des glucides : hyperlactacidémies héréditaires, anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale, déficits de la néoglucogénèse, de la glycogénosynthèse et de la glycogénolyse, et notamment les glycogénoses, intolérance aux hydrates de carbone (galactosémie, intolérance au fructose), déficits héréditaires du métabolisme intestinal des sucres.
4. Le métabolisme de l'hème et des porphyrines.
5. Le métabolisme de la bilirubine et de la synthèse des acides biliaires, notamment la maladie de Crigler-Najjar de type I et II.
6. Le métabolisme des métaux, notamment cuivre (Wilson, Menkès), fer (hémochromatose familiale), zinc (*acrodermatitis enteropathica*), molybdène.
7. Anomalies héréditaires de l'hormonosynthèse, notamment thyroïdienne, parathyroïdienne, surrénalienne et hypophysaire.
8. Maladies de surcharge lysosomiales et apparentées, notamment les mucopolysaccharidoses, les oligosaccharidoses, les sphingolipidoses et les maladies apparentées.
9. Anomalies du transport (acides aminés, glucose et autres métabolites).
10. Anomalies du métabolisme des neurotransmetteurs.

L'essentiel, voire la totalité du traitement, est représenté par :

- Des régimes spéciaux comportant des aliments de substitution ;
- Pour certaines affections, l'administration régulière d'un traitement médicamenteux substitutif ou à visée épuratrice ;
- Pour certaines affections, une *alimentation artificielle* administrée par voie parentérale ou entérale à débit constant ;
- La surveillance à domicile du traitement, en particulier par le recueil d'échantillons de sang et d'urine. En ce qui concerne la maladie de Crigler-Najjar type I, une photothérapie discontinuée à domicile ;
- Le contrôle de la maladie et du traitement en milieu spécialisé ;
- La rééducation et la prise en charge des handicaps inhérents aux maladies.

### 3. Liste des actes et prestations

#### 3.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Centre national de référence pour la maladie de Wilson Centres compétents pour la maladie de Wilson Centres de références des maladies héréditaires du métabolisme	Tous les patients
Hépatologue	Tous les patients
Neurologue	Tous les patients
Pédiatre	Chez l'enfant
Interniste	Tous les patients
Médecin généraliste	Tous les patients en coordination avec le centre de référence ou le centre compétent
Radiologue	Imagerie cérébrale et/ou hépatique
Diététicienne	Régime pauvre en cuivre Régime hyposodé si œdème ou ascite  <b>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</b>
Psychologue	Selon l'état clinique <b>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</b>
Psychomotricien	Selon l'état clinique <b>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</b>
Psychiatre	Troubles psychotiques, syndrome dépressif

Professionnels	Situations particulières
Kinésithérapeute	Rééducation des formes neurologiques
Orthophoniste	Rééducation de la dysarthrie et des troubles attentionnels et des troubles de la déglutition
Ergothérapeute	Aménagement de la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule) <b>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</b>
Médecin de médecine physique et de réadaptation	Rééducation des formes neurologiques
Ophthalmologiste	Tous les patients, recherche d'un anneau de Kayser-Fleischer
Autres spécialistes	Selon symptômes et/ou complications
Chirurgien orthopédique	Correction des déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques

## Éducation thérapeutique

L'**éducation thérapeutique** constitue une dimension de l'activité de certains professionnels. Elle doit veiller à l'implication du patient ayant une maladie de Wilson : intelligibilité de sa maladie et adaptation du mode de vie. Elle comporte une information :

- sur la MW, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient ;
- Sur l'importance majeure de l'observance et les risques d'aggravation éventuellement irréversible de la maladie à l'occasion d'une rupture thérapeutique ;
- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.
- Au moins en début de traitement, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cuivre (*Annexe 3*). La prise d'alcool est déconseillée en raison de son hépatotoxicité.

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des

malades ou par une éducation de groupe. Ces actions peuvent exister aujourd'hui, mais avec une organisation insuffisante et sans que leur prise en charge ne soit toujours prévue. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

### 3.2 Biologie

Examens	Situations particulières*
Exploration des anomalies du bilan hépatique (ASAT et ALAT Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, facteur V et taux de prothrombine)	Systématique (diagnostic) Suivi des traitements
Hémogramme	Systématique (diagnostic et suivi)
Numération des réticulocytes Taux d'haptoglobine plasmatique	Recherche d'une hémolyse
Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie	Suivi des traitements
Dosage de la céruloplasminémie	Systématique (diagnostic)
Bilan cuprique Dosage de la cuprémie Dosage de la cuprurie Dosage pondéral du cuivre intrahépatique	Diagnostic et suivi de la maladie  nécessite la réalisation d'une biopsie hépatique, non systématique
Alpha-Fœtoprotéine	Dépistage d'un carcinome hépatocellulaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Protéinurie des 24 heures</li> <li>○ Anticorps antinucléaires</li> </ul>	Suivi du traitement par chélateurs du cuivre

<b>Examens</b>	<b>Situations particulières*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amylasémie</li> <li>○ Bilan lipidique</li> <li>○ Zincémie</li> <li>○ Zincurie des 24 h</li> </ul>	Suivi du traitement par le zinc
Étude histologique hépatique	En fonction des résultats des autres examens
Biologie moléculaire	Typage moléculaire Diagnostic familial

### 3.3 Actes techniques

<b>Actes</b>	<b>Situations particulières*</b>
Biopsie hépatique	Si nécessaire
Imagerie cérébrale IRM cérébrale Scanner cérébral	Diagnostic et suivi réservé aux contre-indications de l'IRM
Échographie hépatique	Systématique Diagnostic et suivi
Fibroscopie œso-gastro-duodénale	Si cirrhose ou formes neurologiques

### 3.4 Traitements pharmacologiques

Traitements pharmacologiques (1)	Situations particulières*
<b>Traitements pharmacologiques spécifiques</b>	Tous les patients
Chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et triéthylènetétramine)	L' <b>ATU</b> de la trientine est limitée au cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la D-Pénicillamine
Zinc	
<b>Traitements pharmacologiques non spécifiques</b>	
<i>Traitement des formes hépatiques</i>	
Bêtabloquants (propranolol)	Traitement préventif des complications hémorragiques liées aux varices œsophagiennes
Vaccination contre le virus de l'hépatite A et B	Vaccin contre le virus de l'hépatite A <b>(non remboursé par la législation)</b>
<i>Traitement des formes neurologiques</i>	
Anticholinergiques, benzodiazépines	Traitement de la dystonie <b>(utilisation hors AMM)</b>
injections de toxine botulique	Traitement des contractions musculaires
Bétabloquant	Traitement du tremblement <b>(utilisation hors AMM)</b>
Baclofène	Traitement de la spasticité
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques	Traitement d'un syndrome dépressif
Neuroleptique atypique de préférence en particulier la clozapine	Traitement de troubles psychotiques <b>(utilisation hors AMM de la clozapine)</b>
Traitement antiépileptique	en cas d'épilepsie symptomatique

1 Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une Autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.).

<b>Traitements pharmacologiques (¹)</b>	<b>Situations particulières*</b>
<i>Autres traitements</i>	
Vitamine B6 <i>per os</i>	En association à la D-Pénicillamine, <b>(non remboursée par la législation)</b>

### 3.5 Actes techniques

Dispositifs et autres	<b>Situations particulières*</b>
Transplantation hépatique	Traitement des formes hépatiques fulminantes ou « résistantes » au traitement médical Formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux (indication à discuter au cas par cas)
Séances d'épuration hépatique	Précède parfois la transplantation hépatique
Chirurgie orthopédique	Déformations et de rétractions liées aux postures dystoniques
Traitement endoscopique de l'hypertension portale	Si hypertension portale compliquée
	Si besoin

Dispositifs médicaux et éléments de compensation de déficiences	<b>Situations particulières*</b>
Aides techniques et adaptations diverses (cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil de douche, couverts adaptés, etc.)	Selon besoin
Fauteuil roulant (manuel ou électrique)	Selon besoin
Lève-personne, matériel d'aide aux transferts, lit médicalisé	Selon besoin
Appareil modulaire de verticalisation	Selon besoin
Coussins et matelas d'aide à la prévention des escarres, coussins de positionnement	Selon besoin
Sonde de gastrostomie, pansements et matériel adaptatif	Selon besoin
Aides instrumentales au désencombrement	Selon besoin <i>Cough assist</i> , percussionnaire (forfait 7 de la LPP)
Ventilation mécanique	Traitement substitutif de l'insuffisance respiratoire (forfaits 4, 5 et 6 de la LPP)
Oxygénothérapie	Traitement palliatif de l'insuffisance respiratoire (forfaits 1, 2 ou 3 de la LPP)
Canule de trachéotomie, ventilateur	Pour les patients trachéotomisés (forfaits 4 et 8 de la LPP)
Aspirateur de mucosités et sonde d'aspiration, pansements, petit matériel	Selon besoin
Petit matériel (matériel de perfusion, d'aspiration, chambre d'inhalation)	Selon besoin
Nébuliseur, matériel d'aspiration buccale et sonde, pansements et équipement nécessaire à l'hygiène, etc.)	Selon besoin
Sonde urinaire, dispositifs de type Peniflow et poches à urine	Selon besoin





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)